

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

26.11.99

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1 9 9 8 年 1 1 月 2 7 日

REC'D 28 JAN 2000

出 願 番 号
Application Number:

平成 1 0 年 特 許 願 第 3 5 3 9 2 8 号

出 願 人
Applicant (s):

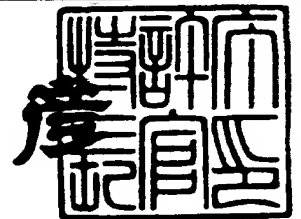
小林製薬株式会社
長岡 均

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 0 年 1 月 7 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office

近 藤 隆 彦



出 証 番 号 出 証 特 平 1 1 - 3 0 9 1 5 8 2

【書類名】 特許願

【整理番号】 982130

【提出日】 平成10年11月27日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K
C12N

【発明の名称】 シイタケ菌糸体抽出物由来のLAK活性増強用製剤

【請求項の数】 8

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区三津屋南3-13-35 小林製薬株式会社内

【氏名】 浅野 健治

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区三津屋南3-13-35 小林製薬株式会社内

【氏名】 松田 由紀子

【発明者】

【住所又は居所】 佐賀県佐賀市八戸溝3丁目10番511号

【氏名】 田島 裕

【特許出願人】

【識別番号】 000186588

【氏名又は名称】 小林製薬株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 390041243

【氏名又は名称】 長岡 均

【代理人】

【識別番号】 100089705

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 社本 一夫

【電話番号】 03-3270-6641

【代理人】

【識別番号】 100071124

【弁理士】

【氏名又は名称】 今井 庄亮

【代理人】

【識別番号】 100076691

【弁理士】

【氏名又は名称】 増井 忠弐

【代理人】

【識別番号】 100075236

【弁理士】

【氏名又は名称】 栗田 忠彦

【代理人】

【識別番号】 100075270

【弁理士】

【氏名又は名称】 小林 泰

【代理人】

【識別番号】 100096013

【弁理士】

【氏名又は名称】 富田 博行

【代理人】

【識別番号】 100091638

【弁理士】

【氏名又は名称】 江尻 ひろ子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

特平 1 0 - 3 5 3 9 2 8

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9719942

【書類名】 明細書

【発明の名称】 シイタケ菌糸体抽出物由来の LAK 活性増強用製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 シイタケ菌糸体抽出物を含有する LAK 活性増強用製剤。

【請求項 2】 シイタケ菌糸体抽出物および薬学上受容可能な担体を含有する、医薬または獣医薬用の LAK 活性増強用製剤。

【請求項 3】 経口投与用である、請求項 1 または 2 記載の製剤。

【請求項 4】 食品である、請求項 1 記載の製剤。

【請求項 5】 飲料である、請求項 1 記載の製剤。

【請求項 6】 飼料である、請求項 1 記載の製剤。

【請求項 7】 注射または経皮投与用である、請求項 1 または 2 記載の製剤。

【請求項 8】 腫瘍および／または癌の治療に用いる、請求項 1 乃至 7 の何れか 1 項記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、腫瘍免疫学の分野に関する。特定すれば、本発明は、抗腫瘍活性および／または抗癌活性を有する免疫療法剤に関する。さらに特定すれば、本発明は、LAK細胞 (Lymphokine Activated Killer Cell: リンホカイン活性化キラー細胞) の活性増強に有用な免疫療法製剤に関する。

【0002】

【従来技術】

腫瘍免疫学における基本的概念は、腫瘍細胞が腫瘍抗原を有するということである。即ち、腫瘍細胞に特異な抗原 (TSA: Tumor Specific Antigen)、または正常細胞にもごく微量存在するが細胞の癌化に伴いその発現が増強される腫瘍関連抗原 (TAA: Tumor Associated Antigen) の存在がわかっている。このような腫瘍抗原は自己の細胞の変異に伴って生じる遺伝子自体またはその発現の変化により発現される。抗原性が異常な腫瘍細胞の治療法としては、免疫療法がもっとも一般的であり、腫瘍抗原で免疫したり、免疫機能を増強する薬剤が用いられる

。一般に、腫瘍細胞を破壊する活性は正常細胞よりもNK（ナチュラルキラー）細胞の方が高く、またNK細胞の活性も免疫療法により増強されることが知られている。NK細胞は正常個体中にも存在する細胞障害性リンパ系細胞であり、腫瘍細胞、ウイルス感染細胞等に対してMHC抗原に拘束されずに障害活性を示すことが知られているが、NK細胞でも殺傷し得ない腫瘍細胞の存在も明らかとなった。

【0003】

米国NCIのS. Rosenbergは、リンパ球をインターロイキン2（IL-2）と共に培養すると、広い範囲の腫瘍細胞に細胞障害性を示す、NK細胞でも殺傷不可能な腫瘍細胞を殺傷するキラー細胞が誘導されることを発見した（特開昭62-116518号参照）。このキラー細胞はLAK細胞（Lymphokine Activated Killer Cell：リンホカイン活性化キラー細胞）と命名された。LAK細胞は細胞学上は均一な集団ではなく、NK細胞系やキラーT細胞系の細胞集団であることが知られている。近年は、LAK細胞を用いた養子免疫が試みられており（LAK療法）、LAK細胞の繰り返し投与により末期癌の縮小あるいは増殖抑制例が報告されている。しかしながら、LAK療法には多量の白血球分離に対する肉体的負担や高濃度のIL-2投与による重篤な副作用があり、大量培養に関する経済的負担も大きい。具体的には、IL-2を用いたLAK養子免疫療法はIL-2を単独で用いた場合よりも副作用が強く、全身倦怠、悪寒、発熱、低アルブミン、貧血、好酸球増加などの症状は必発である。さらに注目すべきは、重大ないくつかの副作用の発現にLAK細胞の正常細胞に対する傷害活性が関与している可能性が高いことで、造血幹細胞傷害による貧血や血小板現象のほか、リンパ球、マクロファージや血管内皮細胞に対するインビトロ傷害も報告されている。

【0004】

そこで、LAK療法によらずに、LAK療法と同様の効果を奏する薬剤の開発が望まれている。

【0005】

抗癌剤は一般に癌細胞の異常な増殖性を標的としており、阻害対象により分類すれば、核酸合成阻害剤として、例えばアルキル化剤、核酸合成基質アナログ、

抗生物質、ステロイドホルモン等があり、有糸分裂阻害剤として植物アルカロイド等がある。しかしながら、これらの抗癌剤は、同時に増殖性の正常細胞である骨髓、胃腸管上皮、毛嚢に対して著しい副作用を示す。即ち、投与形態に拘わらず、一般的な症状として、悪心、嘔吐、口腔および小腸の潰瘍、下痢、脱毛、血液の有効成分産生の低下をきたす骨髓抑制等を引き起こす。そこで、これらの抗癌剤に代わる物質として、古くから抗癌作用を有することがわかっている安全な細菌類あるいは食品等に含まれる抗癌作用物質が模索されている。例えば、細菌により癌を制圧しようとする試みは既に1900年代から始められており、セラチア菌と溶連菌の培養濾液を用いたColey'sトキシシン(1964)、BCGによる白血病治療(Mathe, G., Adv. Cancer Res., 14, 1, 1971)およびモルモットにおける癌腫瘍の退縮(Zbar, B., et al., J. Natl. Cancer Inst., 48, 831, 1971)、および酵母壁多糖体の投与によるサルコーマ180等の移植癌に対する有効性等が報告されている。

【0006】

特に、多糖体に関しては、酵母グルカン、酵母マンナン、その他の菌体の多糖体、地衣類および担子菌類の多糖体における抗癌効果の追求に多大な労力が注がれてきた。しかしながら、これらのうちで抗癌免疫増強薬として現在市販されているのは、担子菌類のサルノコシカケ科のカワラタケ培養菌糸体由来のクレスチン(呉羽化学、三共製薬：宿主の免疫機能賦活剤)およびシイタケ多糖体のレンチナン並びにスエヒロタケ多糖体などがあるにすぎない。

【0007】

とりわけ、シイタケ(*Lentinus edodes*)は日本並びに中国を代表する食用キノコであって日本では約300年も前から人工栽培が行われてきたが、その薬理効果並びに薬効成分が解明され始めたのはごく最近のことである。例えば、ラット・マウスにおける大腸および肝臓等の移植腫瘍細胞の増殖抑制効果(Sugano, N., et al., Cancer Letter, 27: 1, 1985; 鈴木康将ら、日本大腸肛門病会誌、43: 178, 1990)およびマイトジェン効果(Tabata, T. et al., Immunopharmacology, 24: 57, 1992; Hibino, et al., Immunopharmacology, 28: 77, 1994)などが報告されている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、副作用がなくて安価に入手可能な抗腫瘍剤もしくは抗癌剤、特に LAK 療法を用いない直接投与用の免疫療法剤を提供すべく、シイタケの持つ抗腫瘍活性および／または抗癌活性に着目した。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、シイタケの食用形態である子実体の前の形態である菌糸から抽出された成分中に、子実体をはるかに凌ぐ免疫賦活活性並びに抗腫瘍活性および／または抗癌活性があることを見だし、しかも当該抽出物を直接服用することにより、抗腫瘍剤および／または抗癌剤、特に LAK 活性増強のための薬剤としての効果を奏することを見だして、本発明を完成するに至った。

【0010】

即ち、本発明は、シイタケの菌糸体抽出物を含む抗腫瘍剤および／または抗癌剤、特に LAK 活性増強のための製剤に関する。

【0011】

本発明の製剤は、シイタケの菌糸体抽出物並びに任意に薬学上受容可能な担体を含む。

【0012】

本発明の製剤は、免疫賦活活性並びに抗腫瘍活性および／または抗癌活性を有する他の薬剤と混合して併用してよい。

【0013】

本発明の製剤は、食品であってよい。

本発明の製剤は、飲料であってよい。

【0014】

さらに、本発明の製剤は、何らこれらに限定されるものではない。

【0015】

【発明の実施の形態】

本発明による、直接投与用の免疫療法剤用のシイタケ菌体抽出物とは、シイタ

ケ菌を固体培地上で培養して得られる菌糸体、好ましくは菌糸体を含む固体培地を水および酵素の存在下で粉碎、分解して得られる抽出物を言う。

【0016】

シイタケ菌糸体抽出物は、好ましくは以下の方法により得られたものを使用するが、これに限定されない。即ち、バカス（サトウキビ濃度がしぼりかす）と脱脂米糠を基材とする固体培地上にシイタケ菌を接種し、次に菌糸体を増殖させて得られる菌糸体を含む固体培地を12メッシュ通過分が30重量%以下となるように解束し、この解束された固体培地に水およびセルラーゼ、プロテアーゼまたはグルコシダーゼから選択される酵素1種またはそれ以上を30-35℃の温度に保ちながら、前記固体培地に添加すると共に、前記固体培地を前記酵素の存在下で粉碎、搗潰してバカス繊維少なくとも70重量%以上が12メッシュ通過分であるようにして、次に95℃までの温度に加熱することにより酵素を失活させると共に滅菌し、得られた懸濁状液体を濾過することによりシイタケ菌糸体抽出物を得る。シイタケ菌糸体抽出物はそのまま本発明の免疫療法剤に用いてよいが、これを濃縮、凍結乾燥して粉末として保存して、使用時に種々の形態で使用するのが便利である。凍結乾燥して得られる粉末は褐色粉末であり、吸湿性があり、特異な味と匂いを有する。

【0017】

このようにして得られるシイタケ菌糸体抽出物はフェノール-硫酸法による糖質分析により糖質を25.3%（重量/重量）、ローリー法によるタンパク質分析によりタンパク質を19.7%（重量/重量）、没食子酸を規準とするFolom-Denis法によりポリフェノールを2.6%（重量/重量）含んでいた。シイタケ菌糸体抽出物には、その他に粗脂肪8%、粗灰分22%、糖質以外の可溶性無窒素物を約20%含んでいた。

【0018】

また、シイタケ菌糸体抽出物の構成糖組成（5）は以下のとおりであった。
 Xyl: 15.2; Ara: 8.2; Man: 8.4; Gul: 39.4; Gal: 5.4; GlcN: 12.0; GLuUA: 11.3。

【0019】

本発明のシイタケ菌糸体抽出物を含有する製剤は、ヒト患者の腫瘍免疫活性増強のために、LAK療法に代えて直接服用することにより、LAK療法に匹敵する効果を提供する。LAK療法は、一般には、癌患者から得たリンパ球をIL-2と共に組織培養してLAK細胞を誘導し、そして患者の体内に戻す工程からなるが、仮に副作用の強いIL-2に代わる薬剤が発見されようとも、LAK療法には多量の白血球分離に対する肉体的負担があり、大量培養に関する経済的負担も大きい。さらには、患者から血液を分離してから戻すまでの汚染の危険性も少なからず存在する。

【0020】

本発明のシイタケ菌糸体抽出物を含む製剤は、経口による投与が最も好ましいが、特に限定されない。即ち、経口投与用として、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、溶液剤、シロップ剤などが例示されるが、これらに限定されない。

【0021】

本発明のシイタケ菌糸体抽出物を含む製剤に任意に混合可能な薬学上許容できる担体としては、当業界において公知の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着香剤、着色剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤等を含むが、これらに限定されない。

【0022】

本発明のシイタケ菌糸体抽出物を含む製剤の投与量は、患者の年齢、体重、症状等を考慮して医師により決定される。本発明の製剤に含まれるシイタケ菌糸体抽出物は古くから食品として使用されてきたので極めて安全であることから、投与量を厳しく制限する必要はないが、通常はシイタケ菌糸体抽出物粉末に換算して、1日2～3回程度に分けて1回100mg～10000mg、さらに好ましくは1日3回に分けて1回500mg～5000mg、特に好ましくは1日3回に分けて1回1000mg～1500mgである。さらに、他の抗腫瘍剤および／または抗癌剤と併用して投与しても支障はない。

【0023】

本発明のシイタケ菌糸体抽出物含有製剤は、食品の形で提供することもできる。好ましい食品の形態としては、粉末、顆粒、ペースト状、ゼリー状などが挙げ

られる。さらに顆粒等にする場合には、甘味を加えるため、乳糖などの糖類を加えることが望ましい。また、本発明のシイタケ菌糸体抽出物含有製剤は、飲料の形で提供することもできる。このような食品または飲料には、シイタケ菌糸体抽出物の他に、ビタミン剤、カルシウムなどの無機成分、アルコール類、ポリフェノールなどの消臭成分などを追加してもよい。この食品または飲料は、特定保健用食品、病者用食品等の範疇にあるものでもかまわない。

【0024】

本発明のシイタケ菌糸体抽出物含有製剤は、飼料としてまたは飼料への添加剤の形で提供することもできる。家畜の飼料としてまたは飼料への添加剤として本発明のシイタケ菌糸体抽出物含有製剤を使用することにより、家畜に発生する腫瘍および／または癌を治療または予防し、あるいは家畜に対する細菌またはウイルス性の感染症を治療または予防することができる。その結果、家畜について現在使用されている治療薬、例えば抗生物質などの使用量を減少することができ、それに伴って飼育コストを低下することができる。さらに、抗生物質を投与したために生産物を出荷できない期間をより短くすることができるというさらなる効果もある。

【0025】

本発明のシイタケ菌糸体抽出物含有製剤によるLAK活性増強は、例えば、高木らの方法に従い（臨床免疫、19:245-249, 1987）、次の工程により確認することができるが、これに限定されない。

LAK活性試験

被験者から末梢血を採血してから、本発明のシイタケ菌糸体抽出物含有製剤の粉末1包（600mg）を1日6回、1週間服用させたのち、再び被験者から末梢血を採血する。

【0026】

服用前と後の末梢血それぞれにヘパリンを加え、Ficoll-Conary液（s.g.=1.077）を用いた比重遠心分離法により界面の単核球を分離する。分離された単核球をPBS（pH7.4、CaおよびMgを含まず）により2～3回洗浄したのち、 1×10^6 /mlになるように10%FBS（非働化血清）を加えたRPMI

1640培地 (Gibco) に懸濁する。

【0027】

標的細胞である継代培養細胞、好ましくはDaudiあるいはRajiを遠心分離により集菌し、100~150 μCi の ^{51}Cr -クロム酸ナトリウムを添加する。5% CO_2 培養器にて37℃において1時間培養する。培養細胞をPBSにより3回洗浄後、 $1 \times 10^6 / \text{ml}$ になるように10% FBS添加RPMI 1640培地に懸濁する。

【0028】

上記マイクロテストプレートの各ウェルについて、最大解離群には1N-HClを分注し、自然解離群 (対照) には10% FBS添加RPMI 1640培地を分注し、そして実験解離群にはエフェクター細胞 ($200 \mu\text{l}$ ($4 \times 10^4 / \text{ウェル}$) ずつ) を分注する。プレート遠心分離機により800rpmにおいて5分間遠心分離して、5% CO_2 培養器にて37℃において3.5時間培養する。

【0029】

培養したプレートからSOKEN-PET Σ -96にて各ウェルの培養上清を採取し、 γ -シンチレーションカウンターにより放射活性を測定する。

【0030】

LAK細胞の活性化の度合は、以下の表に従って算出されるLAK活性を指標に評価することができる。

【0031】

$$\text{LAK活性\%} = \frac{\text{実験解離 (cpm)} - \text{自然解離 (cpm)}}{\text{最大解離 (cpm)} - \text{自然解離 (cpm)}} \times 100$$

【0032】

本発明を以下の実施例によりさらに詳細に説明するが、これらはあくまで例示であって、本発明の範囲を限定するためのものではない。本発明の精神から逸脱することなく、本発明に対する様々な変更あるいは修飾がなされてよいことは、当業者には理解される。

【0033】

【実施例】

実施例 1 : シイタケ菌糸体抽出物の調製

バカス 90 重量部、米糠 10 重量部からなる固体培地に純水を適度に含ませた後に、シイタケ種菌を接種し、温度および湿度を調節した培養室内に放置し、菌糸体を増殖させた。菌糸体が固体培地に密集した後、バカス基材の繊維素を解束し、12メッシュ通過分が24重量%以下となるようにした。この解束された培地 1.0 kg に、純水 3.5 l および精製シルラーゼ 2.0 g を、固体培地を 40℃ にた持ちながら加えて培地含有混合物とした。

【0034】

次いで、培地含有混合物を変速付ギヤーポンプにより循環させながら、固体培地にギヤー部分において粉碎および播潰作用を 200 分間程度加えて、バカス繊維の約 80 重量%が 12メッシュ通過分となるようにした。培地含有混合物の粉碎および播潰は、該混合物の温度を徐々に上昇させながら実施した。その後、培地含有混合物をさらに 90℃ まで加熱して酵素を失活せしめると同時に滅菌して、90℃ に 30 分間放置した。得られた培地含有混合液を 60メッシュ濾布により濾過してシイタケ菌糸体抽出物とし、濃縮した後、凍結乾燥粉末を得た。

実施例 2 : LAK 活性の測定

被験者 A、B、C および D から末梢血を採血した。

【0035】

被験者 A、B、C および D 各々に、シイタケ菌糸体抽出物 1200 mg を毎日 3 回、1 週間投与した。

【0036】

被験者 A、B、C および D から採血した末梢血にヘパリンを加え、Ficoll-Conary 液 (s.g. = 1.077) を用いた比重遠心分離法により界面の単核球を分離した。分離された単核球を PBS (pH 7.4、Ca および Mg を含まず) により 2 回洗浄したのち、 $1 \times 10^6 / \text{ml}$ になるように 10% FBS (非働化血清) を加えた RPMI 1640 培地 (Gibco) に懸濁した。

【0037】

標的細胞である継代培養細胞 (Daudi) を遠心分離により集菌し、100~150 μC

iの ^{51}Cr -クロム酸ナトリウム (New England Nuclear) を添加した。5% CO_2 培養器にて37℃において1時間培養した。培養細胞をPBSにより3回洗浄後、 $1 \times 10^6 / \text{ml}$ になるように10% FBS添加RPMI 1640培地に懸濁した。

【0038】

上記マイクロテストプレートの各ウェルについて、最大解離群には1N-HClを分注し、自然解離群 (対照) には10% FBS添加RPMI 1640培地を分注し、そして実験解離群にはエフェクター細胞 ($50 \mu\text{l}$ ($1 \times 10^4 / \text{ウェル}$) ずつ) を分注した。プレート遠心分離機により800rpmにおいて5分間遠心分離して、5% CO_2 培養器にて37℃において3.5時間培養した。

【0039】

培養したプレートからSOKEN-PET Σ -96にて各ウェルの培養上清を採取し、 γ -シンチレーションカウンターにより放射活性を測定した。

【0040】

LAK活性は以下の表に従って算出した。

$$\text{LAK活性\%} = \frac{\text{実験解離 (cpm)} - \text{自然解離 (cpm)}}{\text{最大解離 (cpm)} - \text{自然解離 (cpm)}} \times 100$$

【0041】

結果を表1並びに図1に示す。

【0042】

【表1】

	LAK活性			
	被験者A	被験者B	被験者C	被験者D
本発明の抽出物含有製剤服用前	13%	27%	14%	18%
本発明の抽出物含有製剤服用後	40%	43%	18%	28%

【0043】

本発明のシイタケ菌糸体抽出物の服用による副作用を検査するために、被験者

A、BおよびCに対して血液生化学検査を実施した。その結果を表2に示す。

【0044】

【表2】

	被験者A		被験者B		被験者C	
	服用前	1週間服用後	服用前	1週間服用後	服用前	1週間服用後
WBC($\times 10^4/\mu\text{L}$)	5.45	5.94	5.85	5.08	8.01	7.47
RBC($\times 10^4/\mu\text{L}$)	4.56	4.61	4.99	4.85	4.89	4.65
Hb (g/dL)	14.2	14.2	14.4	13.8	15.5	14.8
Ht (%)	42.2	42.8	43.6	42.1	44.8	42.9
MCV(fL)	92.5	92.8	87.4	86.8	91.6	92.3
MCH(pg)	31.1	30.8	28.9	28.5	31.7	31.8
MCHC(g/dL)	33.6	33.2	33.0	32.8	34.6	34.5
PLT($\times 10^4/\mu\text{L}$)	19.1	18.5	23.9	19.3	29.2	29.7
RDW-SD(fL)	43.7	44.6	43.5	43.6	43.7	44.8
RDW-CV(%)	12.8	13.0	13.4	13.6	13.0	13.3
PDW(fL)	14.0	13.4	11.6	12.6	13.3	13.2
MPV(fL)	11.1	10.9	10.0	10.2	10.6	10.4
P-LCR(%)	34.1	32.5	24.9	27.6	30.1	28.8
Stab	0.5	0.5	1.0	0.0	0.5	0.0
Seg	54.0	48.5	56.0	43.5	46.5	38.5
Lym	37.5	40.5	38.0	45.5	28.5	35.0
Mono	4.5	7.5	3.0	9.5	11.5	8.5
Eo	2.5	3.0	1.5	1.0	12.0	15.5
Baso	1.0	0.0	0.5	0.5	0.5	0.5
TP(g/dL)	6.6	6.9	7.7	7.5	8.0	7.7
ALB(g/dL)	3.9	4.1	4.4	4.3	4.8	4.7
A/G	1.44	1.46	1.33	1.34	1.50	1.57
TTT(SHU)	3.9	5.0	8.0	8.1	5.3	3.0
ZTT(Kunk)	8.6	8.4	12.6	12.4	6.3	4.9
U-N(mg/dL)	10.4	10.3	10.2	11.2	11.8	11.6
U-A(mg/dL)	5.6	5.9	5.4	5.2	6.1	5.9
クレアチニン(mg/dL)	0.67	0.71	0.84	0.82	0.67	0.72
総BIL(mg/dL)	0.6	0.7	0.5	0.6	0.5	0.5
直接BIL(mg/dL)	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1
間接BIL(mg/dL)	0.5	0.6	0.5	0.6	0.4	0.4
GLU(mg/dL)	124	104	94	111	115	114
AST(GOT)(IU/L)	15	13	18	16	33	33
ALT(GPT)(IU/L)	29	30	20	20	45	57
LD(LDH)(IU/L)	142	139	171	152	380	343
CK(CPK)(IU/L)	121	131	227	177	317	224
ALP(IU/L)	131	136	156	148	174	162
γ -GT(IU/L)	12	14	23	23	225	240
LAP(IU/L)	45	40	80	73	134	120
CHE(IU/L)	2358	2593	2779	2749	3191	3299
AMY(IU/L)	78	87	107	93	59	54
T-CHO(mg/dL)	208	232	206	200	255	243
HDLCHO(mg/dL)	50	50	44	40	47	47
T-G(mg/dL)	135	210	270	303	451	359
Na(mEq/L)	141	142	140	141	139	141
K(mEq/L)	3.7	3.9	4.1	3.8	4.0	4.2
Cl(mEq/L)	106	107	105	107	103	104
Ca(mEq/L)	4.4	4.4	4.6	4.4	4.9	4.7
I-P(mg/dL)	3.3	3.1	3.0	2.7	3.5	3.2
H	0	0	0	0	1	0
L	0	0	0	1	1	0
I	0	1	1	1	1	1
RAテスト	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
CRP(mg/dL)	0.03	0.06	0.02	0.01	0.07	0.12
ANA	<40	<40	<40	<40	<40	<40
ANAパターン	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
CH50(CH50/mL)	33.0	33.0	45.0	42.0	53.0	52.0

【0045】

【発明の効果】

本発明のシイタケ菌糸体抽出物含有製剤は、被験者 A、B、C および D において、何れも LAK 活性の著しい上昇を示した。本発明のシイタケ菌糸体抽出物の服用による副作用を検査するために行った血液生化学検査の結果から、副作用は存在しないと言える。

【0046】

本発明のシイタケ菌糸体抽出物を含む製剤は、LAK 療法を実施することなく、経口投与により LAK 活性を上昇させることができる。即ち、採血による苦痛および汚染の危険性を伴うことなく、LAK 活性を増強することができる。

【0047】

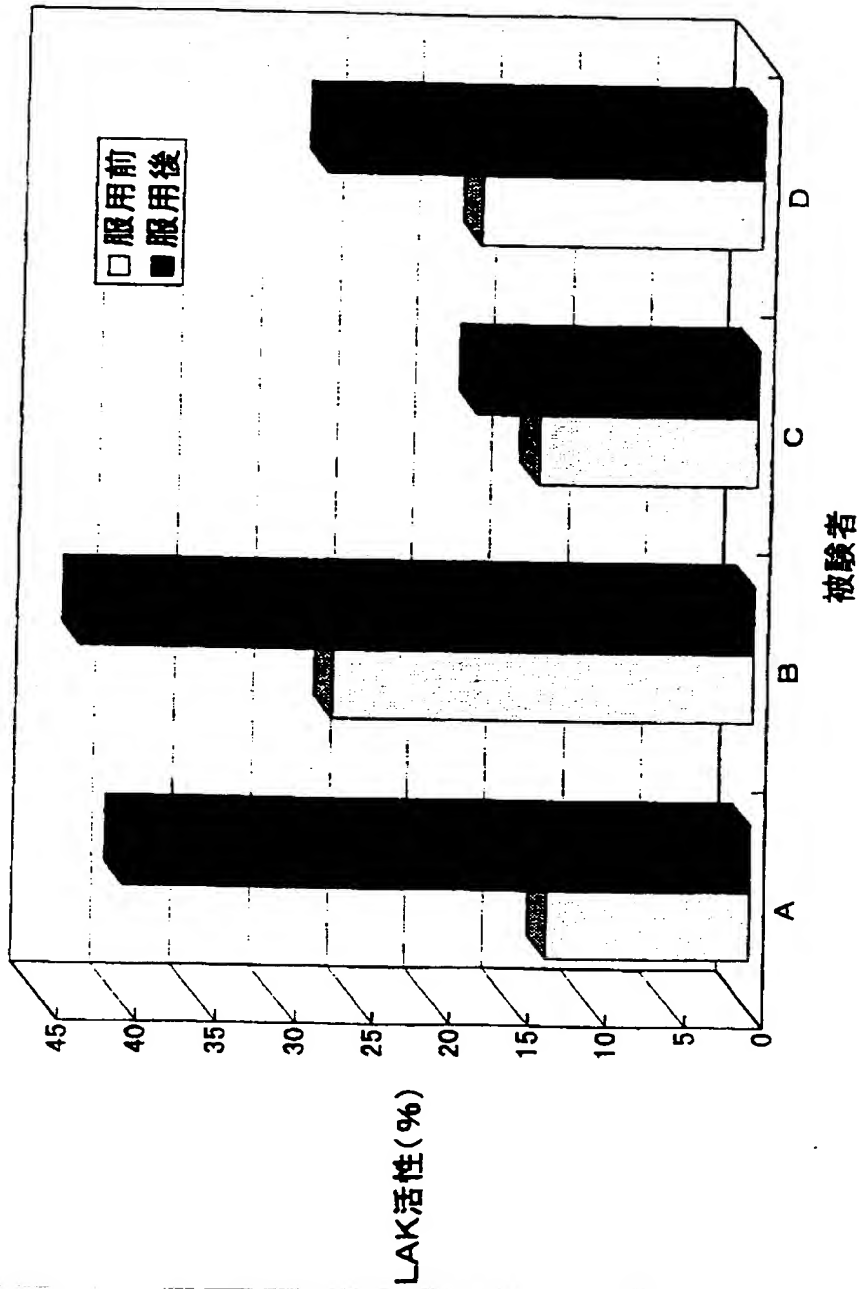
【図面の簡単な説明】

【図 1】

図 1 は、本発明のシイタケ菌糸体抽出物を含む製剤を投与する前と後の LAK 活性を示す表 1 のデータを棒グラフにより表す。

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 副作用が無くて安価に入手可能な、抗腫瘍および／または抗癌作用を有する製剤、特に LAK 療法を用いない直接投与用の免疫療法製剤を提供する。

【解決手段】 シイタケ菌糸体抽出物を直接投与製剤として用いる。

【選択図】 図 1

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000186588
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町4丁目3番6号
【氏名又は名称】 小林製薬株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 390041243
【住所又は居所】 千葉県我孫子市寿2丁目22番13号
【氏名又は名称】 長岡 均

【代理人】

申請人
【識別番号】 100089705
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】 社本 一夫

【代理人】

申請人
【識別番号】 100071124
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】 今井 庄亮

【代理人】

申請人
【識別番号】 100076691
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】 増井 忠武

【代理人】

申請人
【識別番号】 100075236
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】 栗田 忠彦

【代理人】

申請人
【識別番号】 100075270
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】 小林 泰

【代理人】

申請人
【識別番号】 100096013

特平 10-353928

【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】	富田 博行
【代理人】	申請人
【識別番号】	100091638
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】	江尻 ひろ子

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000186588]

1. 変更年月日 1990年 8月20日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町4丁目3番6号

氏 名 小林製薬株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[390041243]

1. 変更年月日	1990年12月14日
[変更理由]	新規登録
住 所	千葉県我孫子市寿2丁目22番13号
氏 名	長岡 均